

GP 1772
#4
PATENT
8-9-00

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re the application of:

Kazuhisa MATSUDA

Serial Number: 09/489,473

Group Art Unit: 1772

Filed: January 21, 2000

Examiner: Not Assigned

For: SUTURABLE ADHESION-PREVENTING MEMBRANE

CLAIM TO PRIORITY UNDER 35 U.S.C. § 119

Assistant Commissioner
for Patents
Washington, D.C. 20231

August 7, 2000

RECEIVED
TC 1700 MAIL ROOM
AUG - 7 2000

Sir:

The benefit of the filing date of each of the following prior foreign applications is hereby requested for the above-identified application, and the priority provided in 35 U.S.C. § 119 is hereby claimed:

Japanese Patent Application No. 11-085477, filed March 29, 1999

Japanese Patent Application No. 11-012625, filed January 21, 1999

In support of this claim, the requisite certified copy of each of said original foreign applications is filed herewith.

It is requested that the file of this application be marked to indicate that the applicant has complied with the requirements of 35 U.S.C. § 119 and that the Patent and Trademark Office kindly acknowledge receipt of these documents.

In the event any fees are required, please charge our Deposit Account No. 111833.

Respectfully submitted,

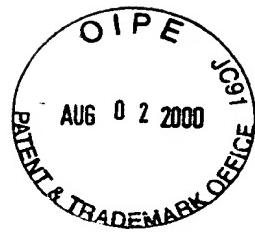
KUBOVCIK & KUBOVCIK

Keiko Tanaka Kubovcik
Reg. No. 40,428

Atty. Case No. NISS-049
The Farragut Building
Suite 710
900 17th Street, N.W.
Washington, D.C. 20006
Tel: (202) 887-9023
Fax: (202) 887-9093

KTK/emd

日本国特許庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1999年 3月29日

出願番号

Application Number:

平成11年特許願第085477号

出願人

Applicant(s):

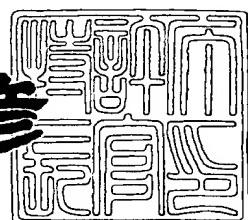
株式会社ニッショ一

RECEIVED
AUG - 7 2000
TC 1700 MAIL ROOM

2000年 6月29日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

近藤 隆彦



出証番号 出証特2000-3052341

【書類名】 特許願

【整理番号】 11-014

【あて先】 特許庁長官 伊佐山 建志 殿

【国際特許分類】 A61L 15/64

【発明者】

【住所又は居所】 大阪市北区本庄西3丁目9番3号 株式会社ニッショ
内

【氏名】 松田 和久

【特許出願人】

【識別番号】 000135036

【氏名又は名称】 株式会社ニッショ

【代表者】 佐野 實

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 003919

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 縫合可能な癒着防止膜

【特許請求の範囲】

【請求項1】 コラーゲン繊維からなる不織布層の表面に、ゼラチンまたはヒアルロン酸を含む被覆層を有することを特徴とする縫合可能な癒着防止膜。

【請求項2】 ゼラチンまたはヒアルロン酸を含む被覆層が、スポンジ状もしくはフィルム状である請求項1記載の癒着防止膜。

【請求項3】 ゼラチンまたはヒアルロン酸を含む被覆層が、架橋されたゼラチンまたはヒアルロン酸を含む層である請求項1記載の癒着膜。

【請求項4】 ゼラチンまたはヒアルロン酸を含む被覆層が、凍結乾燥法により得られたスポンジ層である請求項1記載の癒着防止膜。

【請求項5】 ゼラチンまたはヒアルロン酸を含む被覆層が、圧縮して得られたスポンジ層である請求項1記載の癒着防止膜。

【請求項6】 ゼラチンまたはヒアルロン酸を含む被覆層が、厚さ $50\text{ }\mu\text{m}$ ～ 20 mm 、好ましくは $100\sim1000\text{ }\mu\text{m}$ である請求項1記載の癒着防止膜。

【請求項7】 コラーゲン繊維からなる不織布層を構成するコラーゲンが、酵素可溶化コラーゲン、酸可溶化コラーゲン、アルカリ可溶化コラーゲンまたは中性可溶化コラーゲンである請求項1記載の癒着防止膜。

【請求項8】 コラーゲン繊維からなる不織布層を構成するコラーゲンの一部もしくは全部が、架橋されたコラーゲンである請求項1記載の癒着防止膜。

【請求項9】 コラーゲン繊維からなる不織布層が、紡糸されたコラーゲン繊維を凝固させ、圧縮することにより得られた層である請求項1記載の癒着防止膜。

【請求項10】 コラーゲン繊維からなる不織布層が、コラーゲンおよびゼラチンまたはヒアルロン酸からなるバインダーにより結合されているものである請求項1記載の癒着防止膜。

【請求項11】 コラーゲン繊維からなる不織布層の厚さが $50\text{ }\mu\text{m}\sim10\text{ mm}$ であり、ゼラチンまたはヒアルロン酸を含む被覆層が $50\text{ }\mu\text{m}\sim20\text{ mm}$ で

ある請求項1記載の癒着防止膜。

【請求項12】 コラーゲン繊維からなる不織布が1～6層、全体として3～5層に積層してなる請求項1記載の癒着防止膜。

【請求項13】 コラーゲン繊維が、繊維直径10～1000μmであり、嵩密度（繊維密度）が $5 \times 10^{-4} \sim 5 \text{ g/cm}^3$ である請求項1記載の癒着防止膜。

【請求項14】 全体の厚さが100μm～50mmである請求項1記載の癒着防止膜。

【請求項15】 繊維直径が20～100μmであり、嵩密度が $1.0 \times 10^{-3} \sim 5.0 \times 10^{-2} \text{ g/cm}^3$ である厚さ0.2～1.0mmの圧縮された架橋コラーゲン不織布の両表面に、ゼラチン層を有し、全体の厚さが0.5～2.0mmである縫合可能な癒着防止膜。

【請求項16】 繊維直径が150～250μmであり、嵩密度が0.05～2.0g/cm³である厚さ0.5～2.0mmの圧縮された架橋コラーゲン不織布2～3枚を積層してなる不織布の両表面に、ヒアルロン酸スポンジ層を有し、全体の厚さが1.0～4.0mmである熱架橋された4～5層構造からなる縫合可能な癒着防止膜。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、縫合が可能である癒着防止膜に関するものである。詳しくは生体内での癒着防止膜として、胸膜、心膜、脳硬膜、漿膜などの生体内膜状組織および各種臓器などの欠損部または切断面への補填、補綴などに利用され、特に縫合可能であり、かつ、生体適合性と生体吸収性が良好である癒着防止膜に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

各種の外科手術においては、患部の切除および損傷部位の修復等を行うことが多く、特に肺、心臓、肝臓、脳、消化器官、胆嚢などの各種臓器を対象とする外

科手術の場合には、その切断面や欠損部などに、該臓器の組織を覆っている膜状物を補填または補綴しなければ、その臓器の根本的な機能を損なう場合が多い。これらの処置を不完全に行うと、臓器の機能不全により死亡するか、もしくは生命の危機を逃れても、予後が大変悪くなる傾向が良く見受けられる。また、これらの補綴、補填部位での膜状物の縫合固定が不良であると、該処置を行った臓器自身の機能はかろうじて維持できたとしても、これらの臓器から滲出または漏出した体液、消化液、内容物などにより、感染したり、他臓器への攻撃、浸食を引き起こして生命の危機を招くこともある。

【0003】

さらに、これら補綴または補填した部位には、膜状物の癒着が高頻度に発生するケースがあり、その結果として、経時的に臓器の機能不全を誘発することもある。このような各種の問題点を解決する目的で、臓器または該臓器の組織を覆う膜状物または癒着防止膜が、様々な材料により開発されている。

【0004】

従来から、コラーゲン繊維からなる不織布層をアルデヒド類で耐水処理し、コラーゲンで前記繊維を相互に結合した外科用創傷被覆材（特開昭50-141190号公報）が公知である。しかしながら、該被覆材は表面が架橋剤を使用した層であることから、生体適合性、組織再生促進の誘導などに問題がある。また、このような被覆材は創傷を被覆するのみであって、縫合が可能である膜強度や癒着を防止する機能などを有することが明らかではない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

上記従来技術においては、癒着防止膜の十分な癒着防止効果、縫合強度、生体適合性、生体内分解・吸収性が不足しており、特にこれらを同時に満足することが出来ないという問題を有していた。すなわち、本発明はこれまでの癒着防止膜の欠点であった、十分な縫合強度および生体適合性、生体内分解・吸収性の不足、また十分な癒着防止効果の不足という点を同時に解決することを目的とするものである。

【0006】

【課題を解決するための手段】

すなわち、本発明はコラーゲン纖維からなる不織布層の表面に、ゼラチンまたはヒアルロン酸を含む被覆層を有することを特徴とする縫合可能な癒着防止膜である。

【0007】

ところで、癒着を防止する機構として、最も単純かつ効果的である方法は、損傷または欠損等により傷ついた組織と、この組織に物理的に接触が可能である別の組織とを隔壁により接触させないことである。しかし、これを合成纖維等で行う場合、生体適合性の不足から、過度の石灰化、異物反応、炎症反応などの様々な不都合が生じてくる。また、隔壁として用いた材料自身が、損傷または欠損した組織と、それに対応する別組織との癒着を媒介してしまってはならない。これらの条件を満足する材料としては、ヒアルロン酸またはゼラチンなどが挙げられる。両者は共に粘性のある水溶性の液として取り扱うことが可能であり、様々な加工方法により、ゲルとして利用することが可能である。

【0008】

これらの材料は主に動物等の生体より抽出・精製されるものなので、生体適合性が良好であり、既に医薬品をはじめ、様々な医療分野で実用化が成されている。また、生体内に埋植した場合、分解・吸収される過程でゼラチンまたはヒアルロン酸分子が徐放され、親水性を保ったまま粘性を継続して発揮するので、損傷または欠損した傷ついた部位の組織と接触していても、物理的に接着、癒着が起りにくいという特性を合わせ持つ。

【0009】

これらの特長を応用して、ヒアルロン酸を利用した癒着防止膜、医用材料等を製造する技術としては、特開平6-73103号公報、特公平7-30124号公報、登録特許第2670996号公報、特開平8-333402号公報、特開昭61-234864号公報、登録特許第2648308号公報、特開平8-157378号公報、特開平9-296005号公報、特開平7-102002号公報、特表平7-509386号公報などが挙げられる。しかし、これらの技術を含めて、十分な癒着防止効果と縫合が可能である機械的強度を同時に合わせ持

つ技術は見あたらない。

【0010】

上記ヒアルロン酸と同様に、ゼラチンを癒着防止効果を期待して利用する技術としては、特開平9-103479号公報、特開平8-52204号公報に記載されたものが挙げられる。しかし、これらの技術はいずれもヒアルロン酸を利用した場合と同様に、癒着防止効果、縫合固定が可能な機械的強度の二点を同時に満足する医用材料を提供するには至っていない。

【0011】

【発明の実施の態様】

本発明の癒着防止膜とは、合成纖維、合成物を一切使用せず、生体由来材料であるコラーゲンと、ゼラチンまたはヒアルロン酸を主原料として作製され、これらを不織布状またはスポンジ状に加工して積層させた、全体として2~8層、好ましくは3~5層からなる積層構造により構成される。該癒着防止膜は十分に縫合可能な膜強度を、主にコラーゲン不織布層が担当し、生体適合性と周囲組織との癒着防止効果を、ゼラチンまたはヒアルロン酸により形成される層が発揮するものと考えられる。

【0012】

本発明の癒着防止膜は、全て生体由来材料であるコラーゲンおよびゼラチンまたはヒアルロン酸により構成されるため、生体適合性が非常に優秀であるだけでは無く、移植された生体内では徐々に分解・吸収され、最終的には全て分解・吸収されることとなる。

特にコラーゲン不織布層は、生体内欠損部位等の組織再生が完了するまでの間、補填、補綴、シールする足場として存在し、縫合固定後の一定期間、その膜強度を維持した後に、全て分解、吸収される。また、最外層のゼラチンまたはヒアルロン酸層は、その粘性と徐放作用により、損傷または欠損部位の組織と周囲組織との癒着を防止する。

なお、この癒着を防止する期間は、損傷または欠損部位の組織が、自然状態で周囲組織との癒着が起こらない程度まで再生・治癒するまでの期間持続する。これらの癒着防止効果を発揮しつつ、徐々に体内で分解・吸収され、最終的にはこ

れらゼラチン、ヒアルロン酸層も全て無くなる。

【0013】

本発明に使用される代表的なコラーゲンとしては、酵素可溶化コラーゲン、酸可溶化コラーゲン、アルカリ可溶化コラーゲンまたは中性可溶化コラーゲンなどの可溶性コラーゲンが挙げられる。これら可溶化されたコラーゲンとは、特に蛋白質分解酵素（例：ペプシン、トリプシンなど）による可溶化処理、もしくはアルカリにより可溶化処理されたものであって、可溶化と同時にコラーゲンの抗原決定基であるテロペプタイドの除去処理を行った、通常、アテロコラーゲンと呼ばれる医療用途に適する物が特に好適である。これらの可溶化されたコラーゲンについては、以下の動物種などから、公知技術（特公昭46-15033号公報、特公昭43-259839号公報、特公昭43-27513号公報など）に従い、容易に得られる。

【0014】

また、本発明に利用されるコラーゲンの由来については、特に限定されないが、一般的には牛、豚、鳥類、魚類、兎、羊、ネズミ、ヒトなどが挙げられる。

また、コラーゲンはこれらの皮膚、腱、骨、軟骨、臓器などから公知の各種抽出方法を用いることにより得られるものである。また、コラーゲンのタイプについては、I型、III型などの分類可能なタイプの内のいずれかに特に限定されるものではないが、取り扱い上の観点からI型コラーゲンが特に好適である。

また、コラーゲンを可溶化させる溶媒については、取り扱い上、水が好適である。ゼラチンは通常の日本薬局方準拠のゼラチンを使用し、ヒアルロン酸は動物由来、微生物由来のどちらでも良いが、医療用グレードの物が特に好適である。

【0015】

十分に縫合可能な膜強度を有する不織布層を得るために、上記コラーゲン溶液を凝固浴中に紡糸し、凝固浴の底面で多重多層に交差させて、纖維直径が $1.0 \sim 1.000 \mu\text{m}$ 、好ましくは $2.0 \sim 3.0 \mu\text{m}$ 、嵩密度（纖維密度）が $5 \times 10^{-4} \sim 5 \text{ g/cm}^3$ 、好ましくは $1.0 \times 10^{-3} \sim 2.0 \text{ g/cm}^3$ である纖維の集合体を得る。すなわち、上記可溶化コラーゲンの溶液を連続的に湿式紡糸し、この長いままの糸を適當な容器に移し、一定方向のみに配列しないように交差状態に配列して配置する。次に減圧乾燥、自然乾燥、低温乾燥、送風下乾燥などの方

法で乾燥して綿状とした不織布（纖維状物）を得る。いずれの乾燥方法においてもコラーゲンの変性を防ぐため、使用するコラーゲンの変性温度以下で乾燥を行うことが重要であり、その温度は使用するコラーゲンの種類にもよるが、およそ35~45℃の温度域以下が望ましい。特に低温乾燥または減圧乾燥が好ましい。

【0016】

一方、間欠吐出による非連続紡糸又は通常の連続紡糸を行った後に、得られた糸を切断処理することにより、連続、非連続紡糸のいずれの場合においても短いステープル状の纖維状物が得られる。これらを適当な大きさの容器に均一に分散させた状態で、同様に減圧乾燥、自然乾燥などの方法により乾燥させ不織布（纖維状物）を得ることも可能である。

【0017】

紡糸に使用する可溶化コラーゲン溶液の濃度は、使用するコラーゲンの種類により任意であり、紡糸可能であればどの様な濃度でも構わないが、通常は0.1~20wt%，このうち、湿式紡糸では1~10wt%程度が特に好適である。また、紡糸時の可溶化コラーゲンの吐出速度、得られた糸の巻き取り速度は、紡糸可能である範囲であれば任意である。

【0018】

紡糸の際に可溶化コラーゲン溶液の吐出に用いる装置は、汎用のギアポンプ、ディスペンサー、各種押出し装置等、何を用いても良いが、均一な紡糸を行うためには脈動が少なく安定してコラーゲン溶液を定量吐出できる装置が良い。

【0019】

また、紡糸を行う際の口金の孔径サイズは紡糸さえ可能であれば、特に限定されないが、あまりに大きな孔径では後工程で纖維状物から膜状物にする場合にはこれが困難となり、また極度に細径であると膜強度の向上が難しいため、通常、10~1000μm、好ましくは50~700μmの範囲であることが好ましい。なお、口金の孔数は単数でも複数でも良い。また、口金の形状も特に限定されず、紡糸可能であれば、例えばスリット状、各種形状などの物を用いても良い。さらに口金の孔長に関しては、これも紡糸可能であれば特に限定されないが、可

溶化コラーゲン分子中のコラーゲン分子を少しでも多く配向させる目的において、可能な限り長い方が好ましい。

【0020】

湿式紡糸法の凝固浴としては、一般的にコラーゲンを凝固させることが可能であれば、特に限定はされないが、無機塩類水溶液、無機塩類溶解有機溶媒、アルコール類、ケトン類またはそれらの内から選ばれる組み合わせを採用することができる。これらの凝固浴としては、例えば無機塩類水溶液としては、硫酸ナトリウム、塩化ナトリウム、硫酸アンモニウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウムなどが挙げられるが、特に塩化ナトリウム、硫酸ナトリウム、硫酸アンモニウムが紡糸には好ましい。また、これらの無機塩類をアルコール、アセトンに溶解／分散させた無機塩類溶解有機溶媒等も利用可能であり、特に塩化ナトリウムのエタノール溶解／分散溶液は好適である。

またアルコール類としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アミルアルコールなどが挙げられるが、医療用途としてはエタノールが特に好適である。さらにケトン類としてはアセトン、メチルエチルケトンなどがある。

【0021】

また、単なる凝固浴としてのみでは無く、後述する各種架橋剤との組み合わせにより、コラーゲンの凝固と架橋処理を兼ね備えた加工方法も有効である。例えば、エタノールとグルタルアルデヒドを混和した溶液を、凝固処理と架橋処理を兼ね備えた凝固浴として使用した場合、両者の工程を一度に行うことができ、紡糸されたコラーゲン糸はそのまま浸漬することにより架橋処理も可能である。これらの同時処理は、工程の合理化だけではなく、希薄なコラーゲン溶液による紡糸や細径の糸を紡糸する際に非常に有効である。

【0022】

上記の各種不織布層の形成方法において、特に好適な例を以下に記す。コラーゲン吐出用口金の孔径が $\phi 200 \mu m$ 程度で、孔長 $15 \sim 20 mm$ 程度のものを使用し、脈動なく可溶化コラーゲン溶液をディスペンサー等で吐出させ、99.5 vol% エタノール凝固浴中へ湿式紡糸することが望ましい。99.5 vol% エタノール凝固浴中に可溶化コラーゲンを押出す際には、吐出口金を隨時移動せしめ、

紡糸された糸が任意の方向より交差し得る状態で連続的に押出し、糸を多重多層状態にする。この後に凝固液を除去して、再度、エタノールで洗浄し、減圧乾燥することにより、非常に良好な綿状の纖維状物を得ることがきる。この方法は工程の簡素化、短縮化、経済性の面で特に有効である。

【0023】

なお、この例は代表的なものであり、纖維状物が得られさえすれば、これに限定されるものではなく、例えば前述のステープル状短纖維を利用しても良いし、凝固浴の種類、凝固浴と架橋剤の混合浴の利用、また乾燥方法等を変更し、さらにそれらの組み合わせを変更してもよい。

【0024】

上記方法で得られた不織布層は十分な縫合強度を獲得するために、さらに架橋処理を施されることが望ましい。これは架橋処理により、特に湿潤時における物理的な強度が向上し、縫合に必要な強度が十分に確保できるからである。また、生体内に移植された際に分解・吸収される時間を、未架橋の場合に比較して飛躍的に遅延させるためでもある。

この架橋処理により、生体の欠損部を補填または補綴し、欠損による臓器・組織等の機能不全を防止し、しかも創傷面の修復および組織の再生を完了するまでの期間、体内で必要な膜強度を維持したまま残存することが可能となる。

【0025】

この架橋方法には、大別して物理的架橋方法と化学的架橋方法が存在する。物理的架橋方法の例としては、 γ 線、紫外線、電子線、プラズマ、熱脱水架橋などが挙げられ、一方化学的架橋方法の代表例としては、ジアルデヒド、ポリアルデヒドなどのアルデヒド類、エポキシ類、カルボジイミド類、イソシアネート類、タンニン処理、クロム処理などが挙げられる。このうち、アルデヒド類としては、ホルムアルデヒド、グルタルアルデヒド、酸アルデヒド、グリオキザール、マロン酸ジアルデヒド、スクシン酸ジアルデヒド、フタル酸アルデヒド、ジアルデヒド澱粉、ポリアクロレイン、ポリメタクロレインなどがあるが、コラーゲンとの架橋反応が可能なアルデヒド類であれば、どのようなものでも構わない。また、エポキシ類としては、グリセロールジグリシジルエーテル、ソルビトールジグ

リシジルエーテル、エチレングリコールジグリシジルエーテル、ポリエチレングリコールジグリシジルエーテル、ポリグリセロールポリグリシジルエーテルなどがあり、このほかコラーゲンと架橋反応が可能なエポキシ化合物であれば、使用可能である。

さらに、カルボジイミド類の一例としては、特に水溶性カルボジイミドが好適であるが、同様の反応機構が可能であれば、何でも良い。また、イソシアネート類の代表例としては、ヘキサメチレンジイソシアネート、トリレンジイソシアネートなどが挙げられるが、特に架橋反応に関与するイソシアネート基を2つ以上保有しているものであれば、コラーゲンを架橋可能であり、特にこれらのみに限定はされない。

【0026】

上記の方法により、紡糸等で得られたコラーゲン不織布（纖維状物）は、より高い縫合強度を得るために、さらにこれを圧縮することもできる。圧縮することにより、不織布層の纖維密度が上がり、より強度の高い好ましい膜状物を得ることが可能になる。圧縮された不織布の嵩密度は特に $0.05 \sim 5 \text{ g/cm}^3$ であることが好ましい。

【0027】

圧縮は汎用のプレス機で行うことが可能であるが、医療用途を目的とすることから、十分に丈夫な滅菌済みの包装材、例えばアルミパック、高強度樹脂包装材等により無菌的に包装された状態で圧縮されることが望ましい。

この際、不織布層を圧縮する圧力に関しては、不織布層本体を破壊しない範囲において特に制限はされないが、通常 $10 \sim 1000 \text{ kgf/cm}^2$ であること望ましい。

不織布層は強度向上の目的で纖維密度を上げるためにも、また最終形態である積層構造をもつ癒着防止膜にした場合における医療行為上の取り扱いの観点からも、可能な限り十分に圧縮され、薄層化されることが望ましい。このように薄層化された不織布層は、これを積層し、多層構造とすることによって、さらに縫合強度を高めた癒着防止膜を得ることが可能となる。

【0028】

上記方法により得られた不織布層または圧縮された不織布層の物理的強度を、さらに向上する目的で、バインダー処理を施すことが可能である。バインダーとしては、コラーゲンスポンジ層および／または可溶化コラーゲン溶液が好ましい。これは不織布層または圧縮された不織布層に、コラーゲンスポンジ層を溶解した可溶化コラーゲン溶液を含浸させた後、自然乾燥、送風下乾燥、減圧乾燥、低温下乾燥などの適当な乾燥方法で乾燥を行い、不織布層の纖維同士を結合させ、膜状にする手法である。

この操作により得られた膜状物は、不織布層単体の時よりもはるかに物理的強度が向上し、従って縫合強度も格段に向上する。なお、要求される物理的強度の程度により、この含浸・乾燥の工程を1回～数10回以上繰り返しても差し支えない。

【0029】

ただし、バインダー処理を行う際には、不織布層または圧縮された不織布層に架橋処理が施されていない場合、可溶化コラーゲン溶液に含浸した時点で不織布層自身が溶解してしまうことがある。したがって、前述の方法等で、前もって架橋処理を施しておくことが望ましい。

なお、コラーゲン溶液に含浸する処理法の他には、適当な容器または型に不織布層とともに可溶化コラーゲンを流延または充填する方法や直接、不織布層に可溶化コラーゲン溶液を塗布する方法もある。

【0030】

本発明の膜状物は、コラーゲン纖維からなる不織布が1～6層、好ましくは1～3層積層された層を有する。該不織布は厚さが $100\mu\text{m}$ ～ 50mm 、好ましくは $200\mu\text{m}$ ～ 4.0mm であり、該不織布層は1～6層、好ましくは1～3層からなる。

本発明の膜状物を得るには、例えば、あらかじめスポンジ状に乾燥しておいたコラーゲン層で不織布層を挟んで得た膜状物、もしくは該スポンジ層と不織布層を同時に圧縮し、不織布層を該スポンジ層に埋入させた膜状物を、希薄な可溶化コラーゲン溶液または水の存在下で、常圧もしくは減圧下に置くことにより、スポンジ層の可溶化コラーゲンを溶解させ、不織布層と十分になじませてから、各

種乾燥法で乾燥させる方法などがある。このスponジ層を利用したバインダー処理方法は、不織布層の纖維同士を結合させるために、実際に使用されるコラーゲン量に対して、水分などの溶媒成分が非常に少量で済むために、後工程で乾燥を行う際に短時間で済む上、乾燥時における拘縮、変形などが非常に少ないと大きなメリットがある。

通常の含浸工程であれば、含浸用可溶化コラーゲン溶液中の実質コラーゲン量は、実用的溶液粘度の関係から、数%程度が限度であり、残りの90%以上は水分等の溶媒成分となる。したがって、含浸・乾燥の操作に時間がかかるだけでなく、この操作自体を反復する必要が有るために、簡便な方法ではあるが、合理性に欠ける。無論、これら の方法は代表的な例示であり、不織布層または圧縮された不織布層の纖維同士を可溶化コラーゲンを用いて結合させ、膜状物とする方法であれば、どのような方法でも良く、上記代表例には特に限定されない。また、バインダー処理には、上記コラーゲン溶液の他、ゼラチン溶液、ヒアルロン酸溶液なども使用可能である。

【0031】

本発明では、上記方法により得られたコラーゲン纖維からなる不織布層に、さらにゼラチン層またはヒアルロン酸層を形成することが必要である。該形成法は、常法に従い、凍結乾燥などの方法により容易に実施可能である。、形成する製造工程上の順序・方法等については特に限定されない。具体的な製法としては、例えば、コラーゲン不織布層とゼラチンまたはヒアルロン酸のスponジ層もしくはフィルム層を積層するか、またはゼラチンまたはヒアルロン酸スponジ層を独自に作製して、その後に、該スponジ層とコラーゲン不織布層を可溶化コラーゲン、ゼラチン溶液、ヒアルロン酸溶液などを用いて接着する方法がある。また、コラーゲン不織布層を、可溶化コラーゲンの溶液に浸漬させた後に一度凍結し、再度、同様にゼラチンもしくはヒアルロン酸溶液に浸漬させ、これらを凍結して一体化した後に凍結乾燥することにより、同時にコラーゲン層とゼラチンまたはヒアルロン酸の積層スponジを得る方法などがある。

【0032】

また、容器中に充填したゼラチン溶液またはヒアルロン酸溶液中にコラーゲン

不織布を浸漬させた後に、フリーザーで凍結し、さらに凍結乾燥してゼラチンまたはヒアルロン酸スポンジ層中にコラーゲン不織布が含有されている状態に成形することも可能である。しかし、これらは本発明の加工方法の一例を示したに過ぎず、これらの加工の目的はゼラチンまたはヒアルロン酸のスポンジ層もしくはフィルム層とコラーゲン不織布層が生体内移植時に簡単に剥離・分離すること無く、一体化されることが目的であり、これが達成されるのであれば、どのような加工順序、方法を用いても構わない。

【0033】

ゼラチンまたはヒアルロン酸スポンジ層の作製については、ゼラチン溶液またはヒアルロン酸溶液を容器に流延、または所望の厚さとなるまで充填し、汎用のフリーザー等で十分に凍結した後、凍結乾燥機で乾燥することにより、均一な各種スポンジ層が得られる。この時、ゼラチンまたはヒアルロン酸スポンジ層に形成される微細な多孔の孔径は、ゼラチン溶液、ヒアルロン酸溶液の濃度とその溶媒、凍結時の温度と凍結時間などにより変化する。

【0034】

また、ゼラチントンスponジ層、ヒアルロン酸スponジ層における各種原料の総量および各種スponジ層の厚さについては、対象となる部位の癒着防止効果、損傷・切断部位の修復、組織再生の誘導などにおける支障を来さないように、約1～4週間程度、各スponジ層が体内で残存している程度が望ましい。このゼラチンまたはヒアルロン酸スponジ層の厚さ、およびスponジ層の形成に使用される総原料量は、生体内に移植された場合の分解・吸収時間、組織再生の誘導への影響を考慮して、任意にコントロールすることが可能である。スponジ層の厚さは、具体的には約 $50\text{ }\mu\text{m}$ ～ 20 mm 、好ましくは $100\text{ }-\text{ }1000\text{ }\mu\text{m}$ であり、特に乾燥終了時の厚さが $1\text{ }-\text{ }10\text{ mm}$ であり、これらを圧縮して使用する場合において、 $100\text{ }\mu\text{m}$ ～ 1 mm の厚さとなるスponジが好ましい。これらの状況を考慮して、ゼラチン溶液の濃度範囲は、 $0\text{. }5\text{ }-\text{ }60\text{ wt\%}$ 、好ましくは $5\text{ }-\text{ }40\text{ wt\%}$ である。さらにヒアルロン酸溶液の濃度範囲は、 $0\text{. }1\text{ }-\text{ }50\text{ wt\%}$ 、好ましくは $0\text{. }5\text{ }-\text{ }5\text{ wt\%}$ であることが望ましい。

また凍結温度は $-196\text{ }-\text{-10}\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは汎用のフリーザーまたはディ

ープフリーザーで設定可能である-80~-10°Cであること好ましい。また、凍結乾燥機は安定して乾燥が可能であれば特に限定はされない。

【0035】

さらに、ゼラチン溶液またはヒアルロン酸溶液のスチロール角型容器への充填量は、仕上がりスポンジの厚さが、約 $50\text{ }\mu\text{m}$ ~ 20 mm 、好ましくは $100\text{~}1000\text{ }\mu\text{m}$ 程度になるように充填すれば良い。これらの値は、使用する目的に応じて隨時変更が可能であり、これらの例示には限定されない。

【0036】

なお、癒着防止効果を発揮するヒアルロン酸またはゼラチンの層は、スポンジの形状のみには限定されず、例えば、通常の流延方式などにより得られるフィルム状などに加工されていても良い。また、癒着防止効果を付与するためにゼラチンまたはヒアルロン酸層を形成する場合には、目的に応じて、膜の片面または両面、あるいは一部分または全面被覆など様々な形態が選択可能であり、ゼラチンまたはヒアルロン酸層の形成方法、または、その部位については特に限定されるものでは無く、任意の組み合わせが可能である。

【0037】

上記の各種架橋方法により、架橋処理を施される対象としては、本発明の癒着防止膜が、全てコラーゲンとゼラチンもしくはヒアルロン酸により構成されているから、膜を構成する不織布層、ゼラチン層またはヒアルロン酸層、およびこれらが一体化され積層化された癒着防止膜の一部または全部が対象となる。

また、架橋の順序、架橋方法の組み合わせは任意であり、特に限定されない。しかし、最も好ましくは、コラーゲン不織布層においてグルタルアルデヒドなどのアルデヒト類を用いて架橋を施し、かかる後にゼラチン層またはヒアルロン酸層を形成し、これと一体化させ、最後に熱脱水架橋を施す。これらの方法においては、コラーゲンの紡糸・不織布化の工程において、エタノール等の凝固剤と、グルタルアルデヒドに代表される架橋剤類を混合し、紡糸と架橋の工程を一度に行う方法なども含まれる。

【0038】

本発明の方法により、最終的に得られる癒着防止膜は、縫合強度、生体適合性

、生体内分解・吸収性の点において優れた癒着防止膜である。

なお、コラーゲン不織布層において、バインダー処理を行う場合には、これにより形成される層をも熱脱水架橋することが良い。しかし、これはあくまで一例であって、例えば、全ての層を熱脱水架橋により処理しても、何ら問題は無く、また、滅菌と架橋を兼ねて、例えば γ 線を照射しても良い。

【0039】

上記方法により得られた不織布層とゼラチンまたはヒアルロン酸層を有する癒着防止膜を、さらに圧縮することが可能である。ゼラチンまたはヒアルロン酸スポンジ層単独または不織布層単独を圧縮した後に、圧縮されていない不織布層またはゼラチンまたはヒアルロン酸スポンジ層と組み合わせて一体化しても良い。特に好ましくは、製膜の最終工程において不織布層とゼラチンまたはヒアルロン酸スポンジ層が一体化されているものを同時に圧縮することである。これは圧縮することにより膜厚が減少し、薄膜化されたことによって、手術現場等において実際に癒着防止膜を使用する際に、縫合における縫合針の貫通性、任意の形状への切断等の取り扱いが特に向上し、移植手術等がより円滑に行える。圧縮の方法はコラーゲン不織布層を圧縮する際と全く同様に、汎用のプレス機で行うことが可能であるが、医療用途を目的とすることから、十分に丈夫な滅菌済みの包装材、例えばアルミパック、高強度樹脂包装材等により無菌的に包装された状態で圧縮されることが望ましい。また、癒着防止膜を圧縮する圧力に関しては、膜本体を破壊しない範囲において特に制限はされないが、通常、10~1000kgf/cm²であることが望ましい。

【0040】

【実施例】

次に本発明を実施例を用いて説明する。

実施例1

まず、エルレンマイヤーフラスコ（コーニング社製）中でニワトリ由来アテロコラーゲンをマグネットスターラーで緩やかに攪拌しながら、注射用蒸留水を加えて、コラーゲン濃度が3wt%または5wt%である2種のコラーゲン溶液を、クリーンベンチ内で無菌的に調製した。

次に、5 wt %コラーゲン溶液40mlをディスペンサー（サンエイテック社製：EFD900型）を用いて、27ゲージサイズ（孔径200μm）のニードル先端より、4.0barの定圧条件下で、99.5v/o 1%エタノール液（和光純薬製、特級）である凝固浴中に連続押出し紡糸を行った。

なお、連続押出し紡糸中において、ニードル先端をエタノール凝固浴上でランダムに移動させながら、沈降・凝固したコラーゲン糸が凝固浴の底面で多重多層に交差するように紡糸させて、不織布（纖維状コラーゲンの集合体）を得た。次に、この不織布（纖維状コラーゲンの集合体）を1時間放置して十分に凝固させた後、同じエタノールで2回凝固液を交換して洗浄した。

【0041】

上記不織布（纖維状コラーゲンの集合体）を、そのまま、バキュームドライオーブン（EYELA社製：VOS-300VD型）中で油回転真空ポンプ（ULVAC社製：GCD135-XA型）にて室温で減圧下（1Torr未満）、4時間乾燥させ、不織布（纖維状コラーゲン不織布）を得た。纖維直径は60μm、不織布の嵩密度は $4.0 \times 10^{-2} \text{ g/cm}^3$ である。

次に、この不織布を滅菌済みアルミ包材に入れ、ハイプレッシャージャッキ（井内盛栄堂社製：15tプレス機）にて 100 kgf/cm^2 の圧力で圧縮し、約 $8 \text{ cm} \times 5 \text{ cm}$ の圧縮不織布（纖維直径は60μm、不織布の嵩密度は 0.9 g/cm^3 ）を得た。

【0042】

さらに、この圧縮不織布を5%グルタルアルデヒド溶液（和光純薬製、1級グルタルアルデヒド25%溶液を注射用蒸留水で希釈）に4時間浸漬させ、架橋処理を行った。反応終了後に注射用蒸留水で十分に洗浄した後、注射用蒸留水浴中に1時間浸漬させ、浸漬中に水を3回交換して、余剰のグルタルアルデヒドを除去した。架橋処理が完了した不織布を再度、同様に減圧乾燥し、圧縮して、厚さ0.6mm、大きさ約 $8 \text{ cm} \times 5 \text{ cm}$ の圧縮不織布（纖維直径は60μm、不織布の嵩密度は 0.91 g/cm^3 ）を得た。

【0043】

別途、バインダー処理を行うために、凍結乾燥コラーゲンスポンジを作製した

。これは、まず3wt%可溶化コラーゲン溶液をスチロール角型容器に入れ、厚さ約17mmまで充填した後、フリーザー（SANYO社製：MEDICALFREEZER）にて、-20℃下で12時間程凍結処理した。次に、該凍結した可溶化コラーゲンを上記容器に入れたまま、凍結乾燥機（EYELA社製：FDU-830型）中に移し、油回転真空ポンプ（ULVAC社製：GCD200-XA型）にて減圧下（0.05Torr未満）で約24時間凍結乾燥して、コラーゲンスponジを得た。なお、凍結乾燥終了時の膜厚は約15mm、空孔率80%であった。

【0044】

得られた架橋処理圧縮不織布1枚（厚さ0.6mm）を、別途作製した上記コラーゲンスponジ1枚（厚さ15mm）と共に、再び100kgf/cm²の圧力で圧縮し、コラーゲン不織布層がコラーゲンスponジ層に埋没した厚さ1mm、大きさ約7cm×4.5cmの2層構造のコラーゲン膜状物を得た。

【0045】

次に、上記膜状物を3wt%可溶化コラーゲン水溶液約15ml中に浸漬した状態で、バキュームドライオーブン（EYELA社製：VOS-300VD型）中にて減圧し、膜状物中の空気を脱気して、可溶化コラーゲン溶液を上記膜状物のスponジ層に強制的に含浸させた。

コラーゲン膜状物中でスponジ層のコラーゲンは水により溶解し、1層の膜状物が得られた。得られた膜状物を低温下（4℃）で24時間乾燥して、バインダー処理を行ったコラーゲン膜状物（厚さ0.18mm、大きさ約7cm×4.5cm）を得た。

次に、得られたコラーゲン膜状物をスチロール角型容器に移し、該容器の上から30wt%ゼラチン溶液を注ぎ込み、膜状物がほぼ中間層に来るよう滅菌ピンセット等で位置調整を行った後、フリーザー（SANYO社製：MEDICALFREEZER）にて、-20℃下で12時間程凍結処理した。こうしてゼラチン層と圧縮コラーゲン不織布層が一体となった凍結状態の3層積層構造膜を得た。

【0046】

次に、この3層構造膜を容器に入れたまま、同様に、-20℃で約24時間凍結乾燥を行った。得られた圧縮コラーゲン不織布層とゼラチンスponジ層が一体

化した膜状物を、再度、同様に 400 kgf/cm^2 の圧力で圧縮し、厚さ約1.6mm、大きさ約7cm×5cmの3層構造積層膜を得た。

【0047】

次に、この得られた膜を、バキュームドライオーブンと油回転真空ポンプ(ULVAC社製: GCD135-XA型)にて、135°C、減圧下(1Torr未満)で12時間、熱脱水架橋処理を行った。このようにして、コラーゲン不織布層の纖維のみがグルタルアルデヒド架橋処理され、その表面に片面の厚さ約0.4mmであるゼラチンスポンジ層を有する癒着防止膜(厚さ約1.6mm、大きさ約7cm×5cm)を得た。

得られた癒着防止膜の縫合強度、生体適合性、組織再生の誘導性、癒着防止性を下記実施例3~4に示す。

【0048】

実施例2

実施例1と同様に、ニワトリ由来アテロコラーゲンを注射用蒸留水に溶解して、コラーゲン濃度が5wt%である溶液をクリーンベンチ内で無菌的に調製した。

次に、5wt%コラーゲン溶液40mlをディスペンサー(サンエイテック社製: EFD900型)を用いて、20ゲージサイズ(孔径約600μm)のニードル先端から、2.0barの定圧条件下で、99.5vol%エタノール液(和光純薬製、特級)1000ml/25%グルタルアルデヒド溶液42mlの混合浴中に連続押出し紡糸を行った。纖維直径が200μm、不織布の嵩密度が0.01g/cm³である不織布を得た。

以下、実施例1と同様に操作して、グルタルアルデヒドを約1%含有するエタノール混合凝固兼架橋浴中で上記不織布を4時間反応させた。反応終了後、次いで、反応液からグルタルアルデヒド/エタノール混合溶液を除去し、99.5%エタノール液で3回不織布を洗浄して、余剰のグルタルアルデヒドを除去した。

次に、実施例1と同様に減圧乾燥を行い、さらに、このコラーゲン不織布を圧縮して、厚さ0.7mm、大きさ約7cm×5cmの圧縮不織布(纖維直径は200μm、不織布の嵩密度は0.8g/cm³)を得た。このようにして得られ

た圧縮不織布2枚を使用して積層構造とした。

【0049】

次に、これら2枚の不織布層をスチロール角型容器に入れ、さらに容器の上から20wt%ヒアルロン酸溶液を充填した後、フリーザー（サンヨー社製：MEDICALFREEZER）にて、-20℃下で12時間凍結し、後に、凍結乾燥を約24時間行い、ヒアルロン酸スポンジ層中にコラーゲン不織布層を含有する4層構造の膜状物を得た。

得られた膜状物を、500kgf/cm²の圧力で圧縮し、厚さ約1.9mm、大きさ約7cm×5cmの癒着防止膜を得た。この得られた膜を、バキュームドライオーブンと油回転真空ポンプ（ULVAC社製：GCD135-XA型）にて135℃、-減圧下（1Torr未満）で12時間熱脱水架橋処理を行った。このようにして、不織布層が2層構造であり、グルタルアルデヒドにより架橋処理され、さらに片面の厚さが約0.25mmのヒアルロン酸スポンジ層が不織布層と一体となり、熱架橋された4層構造の癒着防止膜（厚さ約1.9mm、大きさ約7cm×5cm）を得た。

得られた癒着防止膜の縫合強度、生体適合性、組織再生の誘導性、癒着防止性を下記実施例3～4に示す。

【0050】

実施例3

縫合強度の測定

実施例1および実施例2において作製した癒着防止膜の縫合強度を測定した。コントロール用サンプルとしては、ゴアテックス心膜（ゴアテックス社製：ゴアテックス EPTFEパッチII（心膜用シート））、ブタ摘出心膜、ブタ摘出脳硬膜を使用した。なお、ブタ摘出心膜および摘出脳硬膜は、約20kgのブタを麻酔下で摘出手術により、各膜を取り出した後、生理食塩水に浸漬させ、新鮮な状態で直ちに測定した。

測定方法は以下の通りに行った。まず、各サンプル膜およびコントロール膜を全て1cm×2.5cmのプレート状切片として切り出し、長辺方向の片端から5mmの距離で、該膜の中央部に、縫合糸（4-0プロリーン糸、ETHICO

N, INC製)を通して輪状に結節した。次に、縫合糸を結節した切片を37°Cの生理食塩水中に30分間浸漬させた後、速やかに取り出して、引張り強度測定計(島津社製オートグラフS-500D)により引張り強度を測定した。測定条件は、縫合糸を通した側と反対側の端を末端から約10mmの距離までチャックして固定し、一端にある輪状の縫合糸を測定フックに掛けて、10mm/分の一定速度で引っ張り測定した。この時、膜が縫合糸により切断、または、縫合糸が被測定膜切片より離れる時点までの応力変化を測定した。記録された応力の中で、その最高値を測定に使用した被測定膜の縫合強度(単位、N)として採用した。

その結果を表1に示す。

【0051】

【表1】

単位：(N)

	ゴアテックス	ブタ心膜	ブタ脳硬膜	実施例1	実施例2
測定値	8.5	4.0	8.3	8.5	5.1

【0052】

表1から明らかなように、本発明の癒着防止膜は、縫合強度において、通常の縫合固定に充分耐えられる強度を有している。

【0053】

実施例4

埋植試験

実施例1で得られた癒着防止膜を、ウサギ(n=8)の背部筋肉内に埋植して、その組織反応を、肉眼と光学顕微鏡により観察し、生体適合性を評価した。

埋植サンプルは、実施例1により得られた癒着防止膜を1.5mm×10mmの大きさに切断して使用した。また、コントロールとしては、高密度ポリエチレンプレートをサンプルと同じ大きさに切断して使用した。なお、コントロールはエチレンオキサイドガス滅菌を行って使用した。サンプル膜は25kGyのγ線を照射して滅菌した後に、埋植試験に使用した。

埋植は、まず、ウサギ(体重約2.5kg～3.0kg)に通常の吸入麻酔を

行い、次に無菌的にラット背部脊髄を挟んで、左にコントロール、右にサンプルを埋植した。埋植方法は、滅菌した15ゲージの注射針を用いて、皮膚表面に対して斜めに約30度の角度より刺入して、注射針内に充填したおいたサンプル膜およびコントロールを押出してウサギ筋肉内に埋植した。この後、埋植1週間後に4羽、さらに4週間後に4羽を観察対象として使用した。

各観察時間において、ウサギ4羽のうちの2羽については、麻酔下でサンプル埋植部位を切開し、埋植部分とその周囲組織の観察を炎症反応等を中心に目視による観察を行った。また、残り2羽については、過剰の麻酔により犠牲死させ、埋植物を含む周囲組織を摘出した後、通常のホルマリン固定を行い、切片を作製して顕微鏡による観察を行った。

【0054】

これらの観察結果より、いずれの観察時間において、また、全てのウサギにおいて、サンプル膜はコントロールに対して顕著な炎症反応等を示さず、本発明により得られる癒着防止膜の生体適合性が良好であることが分かった。なお、埋植後4週間経過した場合においては、サンプル膜の一部が分解・吸収されていることが見受けられた。

【0055】

実施例5

癒着防止効果の検討

ラット10匹（体重250g～300g）を5匹ずつ2群に分け、一方の群をコントロールとし、他方の群をサンプル群とした。なお、サンプル群には実施例2で作製した癒着防止膜を使用した。

コントロール群、サンプル群のいずれの場合も、ラットに筋肉注射により麻酔をかけた後、吸入麻酔により麻酔状態を持続させた。コントロール群では、麻酔下で腹部を切開し、盲腸を露出させた後に、約5mm四方程度の漿膜を剥離した。また、剥離した盲腸漿膜とこれに対応する腹壁側を同様に剥離して、盲腸損傷面と腹壁損傷面とが接合面となる癒着モデルを作製した。コントロール群では、この後、特に何も処置をせずに閉腹した。一方、サンプル群では、コントロール群と同様に癒着モデルを作製した後に、盲腸損傷面に対して実施例2で作製した

癒着防止膜を被覆して固定した。

固定した癒着防止膜の大きさは、約10mm×10mm程度であり、四隅を縫合糸（5-0バイクリル糸）にて腸管に軽く掛けて縫合固定した。サンプル群およびコントロール群ともに2週間後にラットを再手術し、開腹して癒着の状態をそれぞれ目視で観察した。

目視による癒着の程度は、下記表2の基準を基に判別し、点数化を行って、サンプル群およびコントロール群を比較評価した。癒着を認めたと判断する場合は、等級3以上を採用した。

【0056】

【表2】

癒着の 程度	状態／条件	点数	等級分類
	癒着なし	0	1
	膜状癒着（容易に用手的等で剥離可能）	1	2
	纖維性癒着（容易に切開等で剥離可能）	2	3
	索状癒着（切開で剥離を必要とする）	3	4
	膜状癒着（組織に損傷を与えずに剥離は困難）	4	5

【0057】

【表3】

	コントロール群	サンプル群
平均点	3.2	0.6
癒着確認件数	5例	0例

【0058】

表3から明らかなように、サンプル群とコントロール群を比較検討した結果、サンプル群では癒着を認めた例が無かったのに対して、コントロール群では全例ともに等級3以上の癒着を認めた。また、サンプル群ではほぼ全例において、癒着防止膜は固定した部位に残存しており、他所へ移動すること無く、損傷面同士を隔離する役目を果たしていた。さらに、残存した癒着防止膜を慎重に剥離し、

盲腸の損傷面を目視観察すると、損傷面が再生し始めている様子が伺えた。

【0059】

【発明の効果】

本発明の癒着防止膜は、縫合が可能であるため、生体中の欠損または損傷部位に直接固定が可能であり、これにより、従来の癒着防止膜に見られた体内における目的部位よりの移動、脱落、逸脱が無く、被癒着部位と欠損、損傷部位等を確実に隔離し、良好な癒着防止効果を発揮することが可能であり、さらに癒着防止に必要な期間経過後には、全て体内で分解・吸収されるという特長を有する。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 縫合強度および生体適合性、生体内分解・吸収性に優れ、十分な癒着防止効果を有する縫合可能な癒着膜を提供する。

【解決手段】 繊維直径が $10\sim 1000\mu m$ であり、嵩密度が $5.0 \times 10^{-4}\sim 5 g/cm^3$ である厚さ $50\mu m\sim 10 mm$ の層またはこれらの層が2~6層積層した圧縮架橋コラーゲン不織布片面又は両表面、またはその一部に、厚さ $50\mu m\sim 20 mm$ のゼラチン層またはヒアルロン酸層を有し、全体の厚さが $100\mu m\sim 50 mm$ である縫合可能な癒着防止膜。

○
認定・付加情報

特許出願の番号	平成11年 特許願 第085477号
受付番号	59900285293
書類名	特許願
担当官	岡田 敦 7279
作成日	平成11年 4月28日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成11年 3月29日

次頁無

出願人履歴情報

識別番号 [000135036]

1. 変更年月日 1990年 8月22日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市北区本庄西3丁目9番3号
氏 名 株式会社ニッショ一